



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

Correlation of BRAF mutation of
papillary thyroid carcinoma and
urine iodine status in korean
population

연세대학교 대학원
의 학 과
김 희 준



Correlation of BRAF mutation of
papillary thyroid carcinoma and
urine iodine status in korean
population

연세대학교 대학원
의 학 과
김 희 준

Correlation of BRAF mutation of papillary thyroid carcinoma and urine iodine status in korean population

지도교수 이용상

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2020 년 12 월

연세대학교 대학원
의 학 과
김 희 준

김희준 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 남지선 인

심사위원 이용상 인

심사위원 임치영 인

연세대학교 대학원

2020 년 12 월

감사의 글

대학원 입학한지 7년 만에 귀한 열매를 맺었습니다. 이 논문이 나오기까지 많은 사람들의 도움을 받았고 그 분들의 도움이 없었다면 논문이 나올 수 없었을 것이기에 이 자리를 빌려 감사의 인사를 드리고자 합니다. 휴학 3년이 있었지만 도대체 왜 석사과정을 시작했는지 초심도 잃어버린 채 떠돌던 저를 챙겨주시고 끝맺음을 맞이할 수 있게 도와주신 이용상 지도교수님께 존경과 감사의 마음을 드립니다. 그리고 논문이 제대로 된 방향으로 갈 수 있게 날카로운 지적과 따뜻한 조언을 해주신 남지선교수님과 임치영교수님께 감사드립니다. 제 인생의 비타민이며 사랑스럽고 고마운 후원자인 아내 김민지와 딸 서연이, 하연이에게 이 기쁨을 함께 나누며 감사를 전합니다. 그리고 항상 응원과 지원을 해주시는 사랑하는 아버지, 어머니, 장인어른, 장모님의 무한한 사랑에 깊이 감사드립니다. 이렇게 많은 분들의 도움으로 저는 석사 졸업을 할 수 있었습니다. 비록 예상보다 오래 걸렸지만 하나의 마침표를 찍고 새로운 여정을 시작할 수 있는 강한 손과 꾸준한 마음을 갖게 되었습니다. 이러한 도움이 더욱 빛나도록 앞으로도 최선을 다하겠습니다. 감사합니다.

저자 씬

<차례>

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	4
III. 결과	5
IV. 고찰	25
V. 결론	28
참고문헌	30
Abstract	33

표 차례

표 1. Characteristics	5
표 2. Comparision of clinicopathologic variables in the BRAF(+) group and BRAF(-) group	8
표 3. Linear mixed model (전체 데이터) . . .	10
표 4. Linear mixed model (BRAF=0 일 때) . . .	13
표 5. Linear mixed model (BRAF=1 일 때) . . .	15
표 6. Linear mixed model (Coast=바닷가 일 때)	17
표 7. Linear mixed model (Coast=내륙 일 때) .	19
표 8. Linear mixed model (City=도시 일 때) . . .	21
표 9. Linear mixed model (City=시골 일 때) . .	23

국문요약

Correlation of BRAF mutation of papillary thyroid carcinoma and urine iodine status in korean population

갑상선 유두암(PTC)은 갑상선 암의 가장 흔한 유형이다. 갑상선 유두암은 한국에서 갑상선암의 95 % 이상을 차지한다. 갑상선 유두암의 83 %는 한국인에서 흔히 나타나는 BRAF 돌연변이를 보여준다. 이 연구의 목적은 한국에서 갑상선 유두암 환자에서 요오드 배설량과 BRAF 돌연변이의 상관 관계를 알아 보는 것이다. 2013 년 1 월부터 2018 년 12 월까지 연세대학교 강남 세브란스병원에서 진단되고 BRAF 검사를 받은 갑상선 절제술을 받은 4685 명을 대상으로 연구를 진행하였다. Spot-urine 검체를 통하여 요오드 (UI), 요오드 크레아티닌 (UC), 요오드 / 크레아티닌 (I / Cr) 비율 값은 수술 전날과 수술 2 일 후에 분석되었다. 수술 전 모든 주요 지표, UI, UC 및 I / Cr 비율의 전체 평균은 이에 따라 406.058 ± 342.669 , 96.455 ± 54.316 및 483.333 ± 396.097 입니다. 수술 2 일 후 모든 주요 지표, UI, UC 및 I / Cr 비율의 전체 평균은 이에 따라 502.001 ± 316.021 , 123.690 ± 69.663 및 436.659 ± 216.092 입니다. 전체 환자 중 3,721명이 BRAF 양성이고 964명이 BRAF 음성이었다. 평균 연령은 44.451 ± 11.470 세, 성별로는 여성 3,136명, 남성 1,549명 이었다. 성별, 연령, 수술 유형 및 종양 크기 에 있어 유의한 결과는 없었으나 다중성, 캡슐 침범, 갑상선염 및 측경부 임파선 청소술 종류에서 유의한 결과가 있었다. 지역별 분포(해안 vs 내륙, 도시 vs 시골)에서도 상관관계가 없었지만 변수를 보정했을 때는 몇가지 영향을 미치는 요인이 있었다.

핵심되는 말: 갑상선 유두암, BRAF 돌연변이, 요오드 배설량

Correlation of BRAF mutation of papillary thyroid carcinoma and urine iodine status in korean population

<지도교수 이용상>

연세대학교 대학원 의학과

김 희 준

I. 서론

갑상선암은 세계적으로 뿐만 아니라, 국내적으로도 빠르게 증가하였다가 감소 추세이긴 하나 한국에서는 여성암 1위, 남성에서도 6번째로 호발(2016년 보건복지부)하는 암이다 (1-3). 특히, 한국에서의 발병율은 국제적인 통계와 비교하여도 높게 나타나고 있어 예방과 재발을 방지하기 위해 국내의 갑상선암의 발병 원인의 분석이 필요하다 (4). 한국은 삼면이 바다로 이루어져 있고 미역, 다시마 등과 같은 해산물의 섭취가 많은 식생활을 가지고 있어 요오드 섭취와 관련한 원인 분석이 먼저 이루어져야 할 것으로 보인다 (5). 이를 통해 전 세계적인 증가 원인도 예측해볼 수 있고 더 나아가 세계적 환경 변화, 식습관의 변화 및 다양한 예상 인자를 찾아 객관적인 분석이 추가되어야 한다.

갑상선암 중 유두암과 여포암은 5% 정도가 가족력과 관계가 있고, 수질암의 경우에는 25% 정도가 유전적 요인이 작용한다고 보고 되고 있다 (6). 환경적인 요인으로 방사선 노출된 경우와 요오드 섭취가 많은 경우 갑상선암 발생이 증가한다 (7,8). 방사선 노출에 의

해 증가한 갑상선암은 대부분 유두암이다 (7). 김, 미역 등 요오드 함량이 높은 해조류를 많이 섭취하는 지역 또한 유두암이 많이 발생하는 경향이 있다. 반대로 요오드 결핍지역에서는 여포암이 상대적으로 많다 (9).

BRAF 유전자 돌연변이는 갑상선 유두암종의 30-80%에서 발견되는 매우 특이적인 유전자이며 한국에서도 갑상선암 진단을 위해 많이 이용되고 있다. 한국은 서양보다도 BRAF 유전자 돌연변이가 발견되는 비율이 높아서 73.4%~83%까지 발견되고 있다 (10). 이는 갑상선 유두암, 갑상선 미분화암, 흑색종, 결장암, 폐암 등에서 발견되는 불량한 예후 인자이므로 외과적 수술 방법의 결정 및 내과적 치료 정도를 판단할 수 있는 중요한 요인이 된다 (11). 또한, 여러 가지 암의 발생과 관련되어 있으며, 특히 갑상선 유두암에서 BRAF 유전자의 돌연변이가 흔하게 나타난다는 것이 확인되면서 BRAF 유전자가 분자 진단을 위한 새로운 분자 표지 마커로 인식되고 있다 (12).

2009년 중국에서는 자연수의 요오드 수치를 기반으로 BRAF 돌연변이의 빈도를 확인하고, 이를 지역적 산업화의 정도, 소변 배출량을 분석하였다 (13). 요오드 섭취가 많고, 갑상선 유두암의 발생이 현저히 많은 한국에서의 BRAF 돌연변이 빈도와 요오드 섭취량과의 관계를 규명하는 것은 매우 중요한 연구주제이다. 이를 통해 유두암에 대한 보다 폭 넓은 이해를 통해 발병 원인의 식습관 및 환경적 요인을 예측하고자 한다. 한국 갑상선 암의 95% 이상은 갑상선 유두암이 차지하고 있고, 이 중 83% 는 BRAF V600E 돌연변이를 보이고 있다. 이 또한 한국인에서 높은 양성율을 보이고 있다 (10).

한국인의 갑상선 유두암 BRAF 돌연변이와 요오드 섭취량의 상관관계 규명하며 요오드 수치를 통한 섭취량 예측을 통해 한국인의 식생활의 변화 원인을 예측, 한국인의 요오드 섭취량의 기준을 제시

할 수 있을 것이라 본다.

II. 재료 및 방법

2013년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 강남세브란스병원 갑상선내분비외과에서 갑상선 절제술을 받은 갑상선 유두암 환자를 추출하였고 이후 BRAF와 Urine Iodine, Urine Creatinine, Urine I/Cr ratio의 결측치를 제거하여 얻은 6620명의 환자에서 Urine Iodine, Urine Creatinine, Urine I/Cr ratio의 이상치(이상치 기준: IQR의 1.5배 보다 작거나 큰 경우= $Q1-IQR \times 1.5$ or $Q3+IQR \times 1.5$)를 제거하여 최종 4685명을 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 목적인 갑상선 유두암에서 BRAF 돌연변이와 요오드 배설량과의 관계뿐만 아니라 우리나라 지역별(바닷가 vs 내륙, 도시 vs 시골) 분포도에 따라 차이가 있는지도 확인하였다.

환자의 성별, 나이, 수술방법, 종양의 크기, 갑상선 피막의 침범, 갑상선염, 측경부 임파선 청소술의 종류 등 갑상선 유두암의 임상과 관련된 정보들과 요오드 배설량과의 관계 또한 비교 분석하였다.

요오드 섭취량은 실질적으로 확인하기 불가능하므로 소변검사를 통한 요오드 배설량을 통해 섭취량을 예측하고자 하였다. 환자의 소변 샘플을 4시간 내에 -80°C 에 수집하여 Urine Iodine Test Kit for rapid Detection of Iodine Status을 이용하여 농도를 측정하였다. 유전체 DNA 추출은 갑상선 수술 후 전절제 된 갑상선암 조직의 일부를 Genomic DNA extraction kit을 이용하여 가능한 한 빨리 추출하도록 하여 BRAF 유전자의 600번째 아미노산인 Valine이 glutamine으로 치환되는 것을 확인하기 위해서 그 위치 주변을 코딩하는 프라이머를 제작하여 Polymerase chain Reaction을 통해 산물을 증폭한 후 다이

렉트 시퀀싱을 통해 분석하였다.

본 후향적 연구는 1964년 헬싱키 선언과 개정안의 윤리 기준에 따라 수행되었으며, 강남세브란스병원 기관 심의위원회 (IRB File No. 3-2015-0144)의 승인을 받았다.

그룹 간의 비교는 t-test, Chi-square test, Linear mixed model 을 사용하여 수행되었다. 0.05 미만의 P 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었고 SPSS 버전 25를 사용하여 통계 분석을 수행하였다.

III. 결과

전체 환자 4685명 중 964명이 BRAF 음성, 3721명이 BRAF 양성이었다. 평균 연령은 44.451 ± 11.470세, 여성이 3136명, 남성이 1549명이었다. 다중성, 캡슐 침범 여부, 갑상선염, positive CND에서 유의한 결과를 확인할 수 있었다 (표 1).

표 1. Characteristics

Variables	Overall mean ± SD, n(%)	BRAF(-) (N=964) mean ± SD, n(%)	BRAF(+) (N=3721) mean ± SD, n(%)	p- value
성별				0.7165
M	1549(33.06)	314(32.57)	1235(33.19)	
F	3136(66.94)	650(67.43)	2486(66.81)	
나이	44.451 ± 11.470	44.581 ± 12.042	44.418 ± 11.319	0.7042
수술명				0.7769
less-than-total	2270(48.45)	471(48.86)	1799(48.35)	
total	2415(51.55)	493(51.14)	1922(51.65)	
Size	1.017 ± 0.807	1.221 ± 1.152	0.964 ± 0.680	<.0001
multiplicity				0.000

					3
	no	3217(68.67)	713(73.96)	2504(67.29)	
	unilateral	580(12.38)	95(9.85)	485(13.03)	
	bilateral	888(18.95)	156(16.18)	732(19.67)	
capsule					<.0001
	No	2449(52.27)	620(64.32)	1829(49.15)	
	Yes	2236(47.73)	344(35.68)	1892(50.85)	
thyroiditis					<.0001
	No	3159(67.43)	536(55.60)	2623(70.49)	
	Yes	1526(32.57)	428(44.40)	1098(29.51)	
LND					0.0747
	No	4248(90.67)	877(90.98)	3371(90.59)	
	unilateral	372(7.94)	68(7.05)	304(8.17)	
	bilateral	46(0.98)	11(1.14)	35(0.94)	
	mediastinal	19(0.41)	8(0.83)	11(0.30)	
TotalCND		5.747±4.888	5.842±4.924	5.722±4.880	0.4973
PosiCND		1.328±2.496	1.087±2.535	1.390±2.482	0.0008
TotalLND		3.589±11.804	3.639±12.465	3.576±11.628	0.8876
PosiLND		0.546±2.277	0.595±2.662	0.533±2.167	0.5044

수술 전/후 소변 검사 변수(Iodine, Creatinine, I/Cr Ratio)의 분포부터 살펴보았을 때 해당 변수들은 정규분포를 따르고 있지 않았다. (Shapiro-Wilk 정규성 검정 p-value가 0.05 이하) 그래서 비모수 검정 방법으로도 해보았는데 모수 검정(T-test)때와 비슷하게 결과가 나왔고 N수가 충분하다고 판단되어 t-test를 사용하여 연구하였다.

차트의 각 변수와 BRAF 돌연변이-/ + 간의 상관 관계는 수술 전 Creatinine과 I / Cr 비율에서만 통계적으로 유의한 것으로 보인다. 우리가 보려고 한 한국인 갑상선 유두암 환자에서 BRAF 돌연변이와 요오드 배설과의 연관성은 없었다 (표2).

전체 데이터(mixed model)에서 iodine은 단변량분석에서 sex, age, multiplicity(unilateral), positive CND에 연관성을 보였고 변수를 보정하여 분석한 다변량분석에서는 sex, age, thyroiditis에서 연관성을 보였다. I/Cr ratio는 단변량분석에서 sex, age, multiplicity(unilateral), LND(unilateral), LND(mediastinal), total LND, positive LND에서 연관성을 보였는데 다변량분석에서는 sex, age만 영향을 미치는 변수로 나왔다 (표3).

먼저, BRAF mutation 유무에 영향을 미치는 요인을 알아보기 위해 Linear mixed model을 사용하여 단변량분석과 다변량분석을 해보았다. BRAF mutation이 negative 일 때 Iodine은 단변량분석에서는 age와 positive CND에 연관성이 있다고 보이는데 다변량분석에서는 방향성은 일치했으나 나이가 1 늘어날수록 iodine은 1.182줄고 positive CND가 1 늘어날수록 iodine은 5.716이 증가하지만 p value가 각각 0.0569, 0.0526으로 통계학적으로 유의하지는 않았다. I/Cr ratio는 단변량분석에서는 age, multiplicity, total LND, positive LND, 내륙일 때 연관성을 보였고 다변량분석에서는 age, 내륙이 영향을 미치는 변수로 확인되었다. (표4).

BRAF mutation이 positive 일 때 iodine은 단변량분석에서는 sex, age, MRND(unilateral), positive CND에 연관성을 보였고 다변량분석에서는 sex, age가 영향을 미치는 변수로 확인되었다. I/Cr ratio는 단변량분석에서 sex, age, multiplicity(bilateral), MRND(unilateral), mediastinal LND, total LND, positive LND에서 연관성을 보였고 다변량분석에서는 sex, age, LND(unilateral)가 영향을 미치는 변수로 확인되었다 (표5).

다음은 바닷가와 내륙에 영향을 미치는 요인을 알아보기 위해

Linear mixed model을 사용하여 단변량분석과 다변량분석을 해보았다. 바닷가일 때는 Creatinine은 BRAF(+), age, sex에서 상관관계가 있었고 I/Cr ratio는 BRAF(+) 와 age일 때 상관관계가 있었다 (표6). 내륙일 때는 iodine은 age, multiplicity(bilateral), positive CND와 연관성이 있었으며 Creatinine은 sex, age, Thyroiditis와 연관성이 있었고 I/Cr ratio는 sex, age와 연관성이 있었다 (표7).

다음은 도시와 시골에 영향을 미치는 요인을 알아보기 위해 Linear mixed model을 사용하여 단변량분석과 다변량분석을 해보았다. 도시일 때 Iodine 은 sex, age, positive CND에 연관성을 보였고, Creatinine은 BRAF(+), sex, age, thyroiditis에 I/Cr ratio 는 sex, age, total LND에서 연관성을 보였다 (표8). 시골일 때 Iodine은 sex, positive LND에서 연관성을 보였고 Creatinine은 단변량분석에서 age에서 연관성을 보였다. I/Cr ratio 는 age, positive LND에서 연관성을 보였고, 단변량분석에서 MRND(unilateral)에서 연관성을 보였으나 다변량분석에서 유의미하게 나오지않았다 (표9).

표 2. Comparison of clinicopathologic variables in the BRAF(+) group and BRAF(-) group

Variable	Overall		BRAF(-)		BRAF(+)		p-value
	mean±SD	range	mean±SD	range	mean±SD	range	
수술 전날		(10.00-162.00)		(10.00-161.50)		(10.00-162.00)	
Iodine ¹	377.939±319.229		387.111±329.041		375.563±316.639		0.316

		(3.9		(4.5		(3.9	
Creatinine ²	93.845±5 2.785	0- 256. 81) (8.1	89.341±5 0.259	8- 255. 43) (32.	95.012±5 3.364	0- 256. 81) (8.1	0.0 02 1
I/Cr ratio ³	454.713± 365.603	0- 180 9.70)	484.571± 383.142	60- 180 4.40)	446.978± 360.570	0- 180 9.70)	0.0 06 1
POD# 2							
Iodine	476.595± 297.438	(10. 00- 152 2.00)	472.289± 296.730	(12. 80- 149 5.00)	477.711± 297.650	(10. 00- 152 2.00)	0.6 14 1
Creatinine	122.332± 67.899	(6.1 8- 333. 18) (10.	120.976± 66.405	(12. 01- 332. 98) (16.	122.684± 68.285	(6.1 8- 333. 18) (10.	0.4 86 5
I/Cr ratio	423.295± 202.888	30- 115 5.50)	426.792± 208.234	50- 111 9.90)	422.388± 201.499	30- 115 5.50)	0.5 48 2

¹단위는 mcg/L이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.

²단위는 mg/dL이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.

³단위는 mcg/gCr이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.

표 3. Linear mixed model (전체 데이터)

Variables	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable	p-value	Multivariable	p-value	Univariable	p-value	Multivariable	p-value	Univariable	p-value	Multivariable	p-value
	B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)	
BRAF												
0												
1	2.436(8.048)	0.7622			4.291(1.636)	0.0087	3.321(1.601)	0.0381	10.993(6.774)	0.1047		
Sex												
M	ref		ref		ref				ref		ref	
F	15.271(6.913)	0.0272	15.129(6.901)	0.0284	11.389(1.397)	<.0001	11.389(1.365)	<.0001	18.243(5.817)	0.0017	19.164(5.759)	0.0009
Age	1.449(0.283)	<.0001	1.388(0.290)	<.0001	0.842(0.056)	<.0001	0.830(0.057)	<.0001	2.009(0.237)	<.0001	2.056(0.238)	<.0001
Surgery												
less-than-total ¹	ref				ref				ref			
Total ²	0.851(6.510)	0.896			2.170(1.324)	0.1013			5.816(5.480)	0.2887		
Multiplicity ³												
no	ref		ref		ref				ref		ref	
unilateral	9.055(10.041)	0.3672	7.350(10.031)	0.4638	1.018(2.044)	0.6183			3.342(8.449)	0.6925	8.803(8.381)	0.2936
bilateral	16.755(8.438)	0.0471	17.341(8.610)	0.044	0.929(1.717)	0.5884			22.357(7.100)	0.0016	12.016(7.198)	0.0951
Capsule ⁴												
No	ref				ref				ref			

Thyroiditis ⁵	Yes	0.227(6.514)	0.97 22			0.591(1.325)	0.65 53			0.622(5.484)	0.90 97		
	No	ref				ref				ref			
LND ⁶	Yes	2.989(6.943)	0.66 68			4.498(1.411)	0.00 14	4.080(1.382)	0.00 32	8.340(5.844)	0.15 36		
	No	ref				ref				ref			
unilateral		18.608(12.041)	0.12 23			0.008(2.449)	0.99 74			48.464(10.110)	<.00 01	26.887(19.522)	0.16 85
	bilateral	12.254(33.011)	0.71 05			10.500(6.714)	0.11 79			6.414(27.719)	0.81 7	44.659(44.466)	0.31 53
mediastinal		0.176(51.203)	0.99 73			10.586(10.414)	0.30 94			92.078(42.994)	0.03 23	46.101(50.979)	0.36 59
	TotalCND ⁷	0.579(0.666)	0.38 41			0.116(0.135)	0.39 23			0.279(0.560)	0.61 87		
PosiCND ⁸		4.342(1.302)	0.00 09	2.487(1.354)	0.06 62	1.242(0.265)	<.00 01	0.406(0.263)	0.12 26	1.257(1.098)	0.25 22		
	TotalLND ⁹	0.419(0.276)	0.12 85			0.021(0.056)	0.70 87			0.979(0.232)	<.00 01	0.945(0.608)	0.12 06
PosiLND ¹⁰		1.691(1.429)	0.23 66			0.240(0.291)	0.40 86			3.605(1.202)	0.00 27	1.039(2.257)	0.64 54
	Coast												
City	Coastal	ref				ref				ref			
	Inland	11.774(8.219)	0.15 21			1.033(1.672)	0.53 66			11.179(6.919)	0.10 62		
City	City	ref				ref				ref			
	Countryside	3.183(17.206)	0.85 33			1.359(3.500)	0.69 78			6.257(14.485)	0.66 58		

¹less-than-total; 갑상선 반절제술, ²Total; 갑상선 전절제술, ³Multiplicity; 다중성, ⁴Capsule; 갑상선캡슐침범 유무, ⁵Thyroiditis; 갑상선염, ⁶LND; Lateral neck node dissection(측경부 임파선 청소술), ⁷TotalCND; Total central compartment lymph node dissection(전체 중심 구역 임파선 갇수), ⁸PosiCND; Positive central compartment lymph node dissection(악성 중심 구역 임파선 갇수), ⁹TotalLND; Total lateral neck node dissection(전체 측경부 임파선 갇수), ¹⁰PosiLND; Positive lateral neck node dissection(악성 측경부 임파선 갇수)

표 4. Linear mixed model (BRAF=0 일 때)

Variables		Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
		Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
		B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value
Sex													
	M	ref				ref				ref			
	F	12.031(15.556)	0.4395			4.099(2.988)	0.1705			3.641(13.288)	0.7841		
Age													
		1.461(0.604)	0.0158	1.182(0.620)	0.0569	0.787(0.114)	<.0001	0.766(0.117)	<.0001	1.700(0.515)	0.0001	1.957(0.524)	0.0002
Surgery													
	less-than-total	ref				ref				ref			
	total	1.948(14.589)	0.8938			0.467(2.804)	0.8678			4.809(12.457)	0.6996		
multiplicity													
	no	ref				ref				ref			
	unilateral	33.093(24.697)	0.1806			5.242(4.752)	0.2703			28.781(21.041)	0.1717	34.028(20.890)	0.1037
	bilateral	22.393(19.987)	0.2628			1.988(3.846)	0.6053			38.731(17.028)	0.0232	23.714(17.601)	0.1782
capsule													
	No	ref				ref				ref			
	Yes	3.756(15.222)	0.8052			2.870(2.925)	0.3268			7.815(12.997)	0.5478		
thyroiditis													
	No	ref				ref				ref			

	Yes	7.720(14.67 6)	0.59 9			0.920(2.821)	0.74 45			4.815(12.53 3)	0.70 09		
LND	No	ref				ref		ref		ref			
	unilateral	25.258(28.5 02)	0.37 58			1.510(5.467)	0.78 25	5.642(5.963)	0.34 44	39.810(24.3 26)	0.10 21		
	bilateral	75.414(68.6 95)	0.27 26			32.507(13.1 77)	0.01 38	13.943(15.6 69)	0.37 38	13.741(58.6 29)	0.81 48		
	mediastinal	2.984(80.41 6)	0.97 04			3.125(15.42 5)	0.83 95	7.321(16.11 2)	0.64 97	43.259(68.6 33)	0.52 86		
TotalCND		0.566(1.482)	0.70 27			0.378(0.285)	0.18 47			1.150(1.265)	0.36 34		
PosiCND		7.012(2.869)	0.01 47	5.716(2.94 6)	0.05 26	1.351(0.551)	0.01 44	0.484(0.733)	0.50 94	3.095(2.455)	0.20 78		
TotalLND		0.224(0.585)	0.70 25			0.102(0.112)	0.36 31			1.142(0.499)	0.02 22	0.964(0.947)	0.30 93
PosiLND		3.180(2.739)	0.24 59			0.720(0.526)	0.17 14			5.161(2.335)	0.02 73	1.971(4.485)	0.66 05
Coast													
	Coastal	ref				ref				ref			
	Inland	16.346(18.7 47)	0.38 35			5.365(3.601)	0.13 66			37.097(15.9 70)	0.02 04	36.207(15.8 84)	0.02 29
City													
	City	ref				ref				ref			
Countryside		9.185(39.53 4)	0.81 63			5.638(7.598)	0.45 83			1.199(33.76 1)	0.97 17		

표 5. Linear mixed model (BRAF=1 일 때)

Variables	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value
Sex												
M	ref		ref		ref		ref		ref		ref	
F	16.196(7.715)	0.0359	15.454(7.709)	0.0451	13.235(1.577)	<.0001	13.016(1.543)	<.0001	21.886(6.463)	0.0007	22.932(6.398)	0.0003
Age												
	1.447(0.320)	<.0001	1.375(0.327)	<.0001	0.856(0.065)	<.0001	0.842(0.065)	<.0001	2.096(0.267)	<.0001	2.066(0.268)	<.0001
Surgery												
less-than-total	ref				ref				ref			
total	1.729(7.274)	0.8122			2.645(1.499)	0.0777			6.091(6.098)	0.3179		
multiplicity												
no	ref				ref				ref		ref	
unilateral	3.678(10.998)	0.7381			2.596(2.268)	0.2523			2.612(9.217)	0.7769	-	0.7516
bilateral	15.733(9.314)	0.0913			0.986(1.921)	0.6079			19.515(7.807)	0.0125	9.235(7.893)	0.2421
capsule												
No	ref				ref				ref			
Yes	0.952(7.271)	0.8958			1.953(1.499)	0.1925			0.343(6.097)	0.9551		

thyroiditis	No	ref				ref			ref					
	Yes	6.791(7.970)	0.3942			5.072(1.641)	0.002		4.842(1.595)	0.0024	10.866(6.681)	0.1039		
LND	No	ref		ref		ref					ref			
	unilateral	28.325(13.274)	0.0329	20.818(14.263)	0.1445	0.479(2.738)	0.8611				50.805(11.099)	<.0001	51.121(22.059)	0.0205
	bilateral	6.699(37.663)	0.8588	26.940(39.537)	0.4957	3.673(7.767)	0.6363				4.053(31.490)	0.8976	5.188(50.584)	0.9183
	mediastinal	1.431(66.944)	0.9829	4.131(67.283)	0.951	18.536(13.806)	0.1795				123.714(55.973)	0.0271	104.895(60.638)	0.0837
	TotalCND	0.888(0.745)	0.2334			0.054(0.154)	0.727				0.663(0.625)	0.2887		
	PosiCND	3.694(1.464)	0.0116	1.846(1.679)	0.2715	1.169(0.301)	0.0001	0.374(0.299)	0.211		0.896(1.228)	0.4658		
	TotalLND	0.474(0.313)	0.1294			0.002(0.064)	0.9711				0.935(0.262)	0.0004	0.542(0.679)	0.4251
	PosiLND	1.116(1.678)	0.506			0.067(0.346)	0.8473				3.005(1.406)	0.0327	3.361(2.605)	0.1971
Coast	Coastal	ref				ref					ref			
	inland	10.881(9.143)	0.2341			0.042(1.885)	0.9822				4.955(7.667)	0.5181		
City	City	ref				ref					ref			
	Countryside	5.870(19.104)	0.7587			0.422(3.938)	0.9146				7.278(16.017)	0.6496		

표 6. Linear mixed model (Coast=바닷가 일 때)

Variables	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value
BRAF												
0	ref				ref		ref		ref		ref	
1	6.777(18.670)	0.7167			8.570(3.787)	0.0239	8.889(3.693)	0.0163	37.159(16.402)	0.0237	42.222(16.019)	0.0085
Sex												
M	ref				ref		ref		ref			
F	16.763(15.902)	0.2921			12.761(3.209)	<.0001	13.369(3.147)	<.0001	19.434(14.002)	0.1655		
Age	0.082(0.638)	0.8974			0.744(0.127)	<.0001	0.756(0.129)	<.0001	3.699(0.548)	<.0001	3.765(0.547)	<.0001
Surgery												
less-than-total	ref				ref				ref			
total	2.018(14.846)	0.8919			0.356(3.020)	0.9063			0.673(13.079)	0.959		
multiplicity												
no	ref				ref				ref			
unilateral	24.573(22.379)	0.2725			4.292(4.552)	0.3461			18.854(19.709)	0.339		
bilateral	2.209(18.701)	0.906			2.422(3.804)	0.5244			13.115(16.470)	0.4261		
capsule												

	No	ref		ref		ref	
	Yes	2.585(14.850))	0.86 18	2.367(3.019)	0.43 33	8.815(13.079)	0.50 05
thyroiditis	No	ref		ref		ref	
	Yes	21.486(15.88 1)	0.17 64	1.184(3.233)	0.71 44	12.173(14.00 1)	0.38 49
LND	No	ref		ref		ref	
	unilateral	6.833(25.554)	0.78 92	6.652(5.184)	0.19 98	30.242(22.45 9)	0.17 85
	bilateral	32.594(62.64 9)	0.60 3	15.250(12.7 09)	0.23 05	10.199(55.06 1)	0.85 31
	mediastinal	50.599(91.82 3)	0.58 17	28.816(18.6 27)	0.12 22	145.500(80.7 01)	0.07 17
TotalCND		0.776(1.356) 73	0.56 73	0.173(0.276)	0.53 14	0.807(1.194)	0.49 92
PosiCND		0.628(2.735) 84	0.81 84	1.395(0.554)	0.01 2	0.573(0.55 3)	0.29 98
TotalLND		0.213(0.546) 67	0.69 67	0.111(0.111)	0.31 62	0.459(0.480)	0.34 02
PosiLND		2.538(2.969) 29	0.39 29	0.401(0.604)	0.50 73	0.549(2.617)	0.83 4
City	City	ref		ref		ref	
	Countryside	40.496(29.21 0)	0.16 6	6.914(5.943)	0.24 5	4.448(25.760)	0.86 29

표 7. Linear mixed model (Coast=내륙 일 때)

Variables	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable	p-value	Multivariable	p-value	Univariable	p-value	Multivariable	p-value	Univariable	p-value	Multivariable	p-value
	B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)		B(SE)	
BRAF												
0	ref				ref				ref			
1	1.571(8.920)	0.8602			3.316(1.814)	0.0676			-5.133(7.420)	0.4891		
Sex												
M	ref				ref		ref		ref		ref	
F	15.050(7.676)	0.05			11.054(1.552)	<.0001	10.873(1.515)	<.0001	17.828(6.383)	0.0052	18.224(6.345)	0.0041
Age	1.851(0.316)	<.0001	1.753(0.324)	<.0001	0.866(0.063)	<.0001	0.852(0.064)	<.0001	1.572(0.262)	<.0001	1.676(0.269)	<.0001
Surgery												
less-than-total	ref				ref				ref			
total	0.608(7.244)	0.9331			2.777(1.473)	0.0595			7.422(6.025)	0.2181		
multiplicity												
no	ref		ref		ref				ref		ref	
unilateral	5.478(11.239)	0.626	3.705(11.209)	0.741	0.161(2.288)	0.9438			0.377(9.344)	0.9678	5.646(9.304)	0.544
bilateral	20.049(9.460)	0.0341	20.763(9.619)	0.031	0.523(1.926)	0.7861			24.358(7.865)	0.002	13.615(8.039)	0.0904
capsule												

	No	ref			ref				ref				
	Yes	0.939(7.248))	0.89 7		1.303(1.47 5)	0.37 7			2.835(6.030)	0.63 83			
thyroiditis													
	No	ref			ref		ref		ref				
	Yes	8.766(7.716)	0.25 6		5.295(1.56 8)	0.00 07	5.276(1.52 3)	0.00 05	7.400(6.419)	0.24 9			
LND													
	No	ref			ref				ref		ref		
	unilateral	25.358(13.6 62)	0.06 35		1.986(2.78 0)	0.47 5			53.127(11.336)	<.00 01	12.620(23.2 98)	0.58 81	
	bilateral	2.201(38.89 3)	0.95 49		8.673(7.91 5)	0.27 33			6.383(32.271)	0.84 32	92.180(53.6 30)	0.08 57	
	mediastinal	21.037(61.7 88)	0.73 35		2.144(12.5 74)	0.86 46			65.525(51.268)	0.20 13	8.139(62.30 7)	0.89 61	
TotalCND		0.472(0.765)	0.53 68		0.101(0.15 6)	0.51 44			0.073(0.636)	0.90 9			
PosiCND		5.780(1.481)	<.00 01	3.654(1. 532)	0.01 71	1.201(0.30 1)	<.00 01	0.379(0.29 9)	0.20 48	2.635(1.234)	0.03 28	1.952(1.477)	0.18 64
TotalLND		0.620(0.320)	0.05 26		0.069(0.06 5)	0.29 04			1.143(0.265)	<.00 01	1.098(0.710)	0.12 23	
PosiLND		2.910(1.630)	0.07 44		0.443(0.33 2)	0.18 16			4.467(1.355)	0.00 1	0.324(2.523)	0.89 79	
City													
	City	ref			ref				ref				
Countryside		13.910(21.4 26)	0.51 63		1.931(4.35 9)	0.65 78			10.147(17.826)	0.56 92			

표 8. Linear mixed model (City=도시 일 때)

Variables	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value	B(SE)	p-value
BRAF												
0	ref				ref		ref		ref			
1	1.921(8.203)	0.8149			4.111(1.667)	0.0137	3.201(1.630)	0.0496	10.773(6.909)	0.119		
Sex												
M	ref		ref		ref		ref		ref		ref	
F	18.673(7.042)	0.008	18.226(7.032)	0.0096	11.908(1.422)	<.0001	11.841(1.389)	<.0001	17.503(5.931)	0.0032	17.994(5.872)	0.0022
Age	1.420(0.290)	<.0001	1.307(0.296)	<.0001	0.852(0.058)	<.0001	0.837(0.058)	<.0001	2.007(0.243)	<.0001	2.049(0.245)	<.0001
Surgery												
less-than-total	ref				ref				ref			
total	1.983(6.639)	0.7652			2.293(1.350)	0.0893			4.778(5.593)	0.393		
multiplcity												
no	ref				ref				ref		ref	
unilateral	13.028(10.237)	0.2032			1.427(2.083)	0.4934			4.826(8.619)	0.5755	9.818(8.550)	0.2509
bilateral	15.824(8.610)	0.0661			1.174(1.752)	0.5027			22.633(7.249)	0.0018	12.461(7.356)	0.0903

capsule			.				.			
No	ref			ref			.	ref		
Yes	- 0.407(6.644)	0.95 11		- 0.445(1.351)	0.74 21		.	- 0.102(5.59 7)	0.98 54	
thyroiditis			.				.			
No	ref			ref		ref	.	ref		
Yes	- 2.500(7.074)	0.72 39		- 4.214(1.437)	0.00 34	- 3.774(1.407)	0.00 73	7.914(5.95 8)	0.18 42	
LND			.				.			
No	ref			ref			.	ref	ref	
unilateral	17.458(12.4 12)	0.15 96		0.926(2.523)	0.71 37		.	46.575(10. 430)	<.00 01	25.422(20.00 9) 0.204
bilateral	12.849(33.4 08)	0.70 06		10.354(6.79 1)	0.12 74		.	- 3.491(28.0 74)	0.90 11	- 36.966(45.31 4) 0.414 7
mediastinal	- 6.298(52.65 1)	0.90 48		- 13.584(10.7 03)	0.20 44		.	94.844(44. 244)	0.03 21	54.178(53.21 4) 0.308 7
TotalCND	0.508(0.677)	0.45 31		0.094(0.138)	0.49 33		.	0.226(0.57 0)	0.69 25	
PosiCND	4.137(1.330)	0.00 19	2.779(1.354) 0.04 02	1.284(0.270)	<.00 01	0.429(0.268)	0.11 03	1.061(1.12 1)	0.34 4	
TotalLND	0.389(0.282)	0.16 77		0.030(0.057)	0.60 02		.	0.970(0.23 7)	<.00 01	1.232(0.626) 0.049 2
PosiLND	1.218(1.454)	0.40 24		0.280(0.296)	0.34 29		.	3.037(1.22 4)	0.01 31	- 2.914(2.335) 0.212 2
Coast			.				.			
Coastal	ref			ref			.	ref		
Inland	- 14.986(8.49 1)	0.07 76		0.498(1.727)	0.77 31		.	- 11.212(7.1 53)	0.11 71	

표 9. Linear mixed model (City=시골 일 때)

Variable s	Iodine				Creatinine				I/Cr ratio			
	Univariable B(SE)	p- valu e	Multivariable B(SE)	p- valu e	Univariable B(SE)	p- valu e	Multivariable B(SE)	p- valu e	Univariable B(SE)	p- valu e	Multivariable B(SE)	p- valu e
BRAF												
0	ref				ref				ref			
1	16.341(41.847)	0.6967			9.706(8.568)	0.2589			16.709(34.623)	0.63		
Sex												
M	ref		ref		ref				ref			
F	78.393(35.769)	0.0297	80.969(35.418)	0.0235	3.166(7.445)	0.6711			40.206(29.854)	0.1798		
Age	-2.102(1.304)	0.1086			-0.636(0.266)	0.0177			2.378(1.072)	0.0278	2.156(1.053)	0.0421
Surgery												
less- than- total	ref				ref				ref			
total	30.348(33.625)	0.368			1.209(6.922)	0.8615			35.141(27.766)	0.2074		
multipli- city												
no	ref				ref				ref			
unilater- al	95.915(51.396)	0.0637			9.644(10.647)	0.3663			35.265(42.922)	0.4124		
bilatera- l	41.224(42.226)	0.3303			4.650(8.747)	0.5957			15.455(35.264)	0.6617		
capsule												
No	ref				ref				ref			
Yes	4.116(33.278)	0.9017			-4.441(6.827)	0.5162			18.330(27.506)	0.5061		
thyroidi- tis												

No	ref		ref		ref		ref	
Yes	17.403(36.445)	0.6336	12.286(7.432)	0.1001	18.338(30.149)	0.5438		
LND								
No	ref		ref		ref		ref	
unilateral	40.555(50.148)	0.4198	15.671(10.221)	0.1271	82.786(41.028)	0.0452	46.025(60.300)	0.4464
bilateral	19.950(220.388)	0.928	14.312(44.918)	0.7504	147.546(180.310)	0.4143	286.815(181.286)	0.1155
mediastinal	118.963(220.388)	0.59	46.062(44.918)	0.3066	47.311(180.310)	0.7933	13.845(175.946)	0.9374
TotalCND	2.748(3.682)	0.4565	0.724(0.755)	0.3394	1.774(3.049)	0.5615		
PosiCND	9.511(6.490)	0.1446	0.132(1.341)	0.9214	6.127(5.384)	0.2568		
TotalLND	1.123(1.310)	0.3926	-0.192(0.269)	0.477	1.231(1.082)	0.2569		
PosiLND	15.742(7.677)	0.0418	-0.963(1.594)	0.5468	20.477(6.239)	0.0012	26.445(9.500)	0.006
Coast								
Coastal	ref		ref		ref		ref	
Inland	39.494(34.409)	0.2527	9.342(7.059)	0.1874	16.893(28.556)	0.5549		

IV. 고찰

최근 수십년 간 한국을 포함한 많은 선진국 및 저소득 및 중간 소득 국가에서도 갑상선암의 발병률이 증가하고 있다. 한국, 이스라엘, 캐나다, 미국, 이탈리아, 프랑스와 같은 선진국 및 터키, 코스타리카, 브라질, 에콰도르와 같은 저소득 및 중간 소득 국가에서도 가장 높은 비율 (여성 100,000 명당 25 건 이상)로 관찰되었다 (14). 특히 한국의 갑상선암 발병률은 전세계에서 제일 높게 보고 되고 있다 (15).

요오드는 필수 미량 원소 일뿐만 아니라 필수 불가결한 갑상선 호르몬 합성을 위한 기질 중의 하나이다. 요오드는 또한 생애 초기의 정상적인 인간 발달과 세포 대사의 항상성에 깊이 관여한다 (16,17). 요오드는 결핍과 과잉 모두 갑상선 질환의 주요 위험 요소이다 (18). 많은 요오드 섭취는 대부분의 건강한 사람들이 잘 견딜 수 있지만, 어떤 사람들에게는 과도한 요오드 섭취가 갑상선 기능 항진증, 갑상선 자가 면역을 촉진 할 수 있다. (19). 심각한 요오드 결핍은 갑상선종과 갑상선 기능 저하증을 유발한다. 갑상선 활동이 증가하여 요오드 섭취를 극대화하고 재활용을 극대화 함에도 불구하고 요오드 농도는 여전히 너무 낮아 갑상선 호르몬을 생성 할 수 없다. 경증에서 중등도의 요오드 결핍에서 갑상선 활동의 증가는 낮은 요오드 섭취를 보상하고 대부분의 개인에서 정상 갑상선 기능을 유지할 수 있지만 대가로 만성 갑상선 자극은 독성 결절성 갑상선종 및 갑상선 기능 항진증의 유병률을 증가시킨다 (9). 역학적 증거는 과도한 요오드 섭취가 갑상선 유두암 발생과 관련이 있음을 시사하지만 이 과정에서 요오드의 역할은 확고하게 확립되지 않았다 (20,21).

한국은 삼면이 바다로 둘러 쌓여있고 요오드 섭취량이 많다.

한국에서 요오드의 주요 공급원은 천일염 일 수 있는데, 천일염은 일반적으로 김치, 간장, 된장과 같은 한국 전통 음식을 만드는 데 사용되기 때문이다 (5). 섭취된 혈액의 모든 요오드는 갑상선에 흡수되어 갑상선 호르몬으로 전환되거나 소변으로 배설되는 요오드화물 형태이고 섭취한 요오드의 거의 90 %가 소변으로 배설된다. 그렇기 때문에 요오드 섭취량을 측정하는 것을 소변으로 배설되는 요오드를 측정하는 것으로 대신할 수 있으며 최근의 요오드 섭취량의 좋은 바이오 지표이자 비용 효율적이며 쉽게 얻을 수 있는 요오드 상태 지표이다 (22).

소변으로 배설되는 요오드를 모으는 방법은 24시간동안 모으는게 가장 정확한 방법으로 알려져 있지만 많은 시간과 불편함으로 인해 single spot-urine 검체로 최근에 시행되고 있다 (22,23). 하지만 각 개인의 spot-urine 검체의 요오드 농도는 식이, 측정 시간, 소변량 및 개인 수준의 요오드 상태에 따라 달라질 수 있다 (24). 우리 연구도 spot-urine 검체로 진행하였다.

갑상선 유두암의 BRAF 돌연변이는 요오드 대사에 관여하는 유전자의 발현을 변경한다 (25). BRAF 돌연변이는 신호 및 세포 성장에 관여하는 B-Raf라는 단백질을 암호화하는 인간 유전자로 BRAF는 갑상선 유두암에게 중요하고 유용한 마커이다. 암에서 BRAF 돌연변이의 존재는 더 빠른 성장, 확산 및 더 높은 사망 위험을 예측할 수 있게 한다 (26). BRAF 돌연변이는 갑상선 유두암의 약 36 % ~ 69 %에서 발생하며 갑상선 유두암 환자에서 관찰되는 가장 흔한 돌연변이이다. 중국과 같이 요오드가 풍부한 지역에서 BRAF 돌연변이의 높은 유병률을 보여주며 (13), 또한 한국에서 BRAF 돌연변이 유병률은 지난 20 년 동안 62.2 %에서 73.7 %로 증가하였으며 (10), 한국에서 BRAF 돌연변이가 다른 나라들(58%)에

비해 훨씬 많이(81%) 발생한다고 보고 되었다. BRAF 돌연변이는 치료 방법을 결정하는 나이, 측경부 임파선 전이, 갑상선막 침범, 방사성 요오드 흡수, 원거리 전이 및 질병 재발과 관련된 중요한 예후 인자이다. (10,26,27).

C Li 등이 Meta-analysis 방법으로 발표한 연구에서 남성일 때, 종양의 크기가 1cm이상일 때, 임파선 전이가 있을 때, 캡슐 침범이 있을 때, 다중성일 때, 암 스테이징이 높을 때 BRAF 돌연변이와 상관관계가 있다고 하였다 (28). 우리 연구에서도 비슷하게 종양의 크기, 다중성, 캡슐 침범 여부, 갑상선염, positive CND에서 상관관계가 있다고 나왔다.

갑상선 질환에 영향을 미치는 중요한 요소인 요오드와 갑상선 유두암의 중요한 인자인 BRAF 돌연변이 사이에는 어떠한 연관성이 있는지 연구한 연구자들이 많이 있었는데 그 중에 Guan 등은 중국의 갑상선 유두암의 BRAF 돌연변이는 높은 요오드 섭취량과 밀접한 관련이 있다고 보고하였고 (13) Kim 등은 BRAF 돌연변이를 가지고 있는 한국의 갑상선 유두암에서 요오드 과량 섭취는 위험 요인이라고 발표하였다 (29). 이에 반해 Frasca 등은 이탈리아의 요오드가 부족한 지역과 요오드가 충분한 지역의 갑상선 유두암 환자들의 BRAF 돌연변이는 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 발표하였고 (12) Huy Gia Vuong 등은 아시아의 바다를 접하고 있는 일본과 베트남의 갑상선 유두암의 BRAF 돌연변이의 유병율을 조사했는데 유의한 차이가 없다고 발표하였다 (30). 그 외에도 여러 연구가 진행되고 있었으며 갑상선 유두암에서 요오드 섭취와 BRAF 돌연변이 간의 상관관계는 여전히 논란의 여지가 있었다. 본 연구에서는 BRAF 돌연변이와 요오드 배설량 사이에 유의한 상관관계가 보이지 않는 것으로 나왔으며 세분화하여 바닷가와 내륙, 도시와 시골을

비교해보았을 때도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

이 연구에는 여러 제한점이 있다. 우선 후향적 연구로 요오드 배설 외에 고려해야 할 방사선과 같은 환경 요인 및 개인 신체적 요인에 대한 정보가 부족했으며 spot-urine 검체를 반복 측정하거나 단순한 spot-urine 검체 대신 24 시간 요오드 배설을 측정하면 신뢰할 수 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다. 그리고 우리나라는 상대적으로 크지 않은 국토 면적을 가지고 있으며 지역간의 유통 및 인구 이동이 쉽게 이루어지는 점을 감안했을 때 추가로 알아본 지역별(바닷가 vs 내륙, 도시 vs 시골) 분포의 설정에도 조금 더 구체적인 조건 및 실제 거주 여부 등을 확인해야 할 것이다. 미래에는 더 구체적으로 디자인 된 전향적 연구로 섭취량을 측정하고 다른 병원 연구진과 함께 진행하여 참여 환자수를 지금보다 늘린다면 이번 연구와 다른 결과가 나올 수도 있을 것이라 생각한다. 그리고 다른 나라의 연구진과 함께 진행된다면 인종과 나라에 따라 다양한 분석이 나올 것으로 생각한다. 그렇게 된다면 요오드 수치를 통한 섭취량 예측을 통해 한국인의 식생활 변화와 원인을 알아보고 한국인만의 요오드 섭취량의 기준을 제시할 수 있을 것이라 생각된다.

V. 결론

연구 결과 우리가 알아보고자 했던 BRAF 돌연변이와 요오드 배설량 사이에는 유의한 상관관계가 없음을 보여 주었다. 그러나 BRAF 돌연변이의 유무에 따라 다중성, 캡슐 침범 여부, 갑상선염, positive CND에서 유의한 결과를 확인할 수 있었다.

지리적 측면에서 해안과 내륙, 도시와 시골을 비교했을 때 역시 유의한 상관관계를 보이지 않았지만 각각의 변수를 보정하였을 때 영향을 미치는 변수를 확인할 수 있었다. 해안을 변수로

보정하였을 때 Creatinine은 BRAF(+), age, sex에서, I/Cr ratio은 BRAF(+) 와 age일 때 연관성이 있었고 내륙을 변수로 보정하였을 때 iodine은 age, multiplicity(bilateral), positive CND, Creatinine은 sex, age, thyroiditis, I/Cr ratio는 sex, age와 연관성이 있었다. 도시를 변수로 보정하였을 때 Iodine은 sex, age, positive CND, Creatinine은 BRAF(+), sex, age, thyroiditis, I/Cr ratio는 sex, age, total LND에서 연관성을 보였다. 시골을 변수로 보정하였을 때 Iodine은 sex, positive LND, I/Cr ratio는 age, positive LND에서 연관성을 보였다.

참고문헌

1. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004;14:1056-60.
2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015;136:2187-95.
3. 보건복지부. 61개 암종/성별 암발생자수, 상대빈도, 조발생률, 연령표준화발생률, 1999~2017 [Internet] [cited 2020 10.14]. Available from: http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770.
4. World Health Organization, World Health Statistics 2020.
5. Han M-R, Ju D, Park Y, Paik HY, Song Y. An Iodine Database for Common Korean Foods and the Association between Iodine Intake and Thyroid Disease in Korean Adults. *International Journal of Thyroidology* 2015;8:170.
6. Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2012;118:1228-35.
7. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:180-7.
8. Zhang D, Xu X, Li J, Yang X, Sun J, Wu Y, et al. High iodine effects on the proliferation, apoptosis, and migration of papillary thyroid carcinoma cells as a result of autophagy induced by BRAF kinase. *Biomed Pharmacother* 2019;120:109476.
9. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286-95.
10. Hong AR, Lim JA, Kim TH, Choi HS, Yoo WS, Min HS, et al. The Frequency and Clinical Implications of the BRAF(V600E) Mutation in Papillary Thyroid Cancer Patients in Korea Over the Past Two Decades. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:505-13.
11. Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, Siegel PM, Watson IR. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene* 2018;37:3183-99.
12. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:191-205.
13. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of

- high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1612-7.
14. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer* 2019;144:2082-7.
 15. Ferlay J SI, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, 2013.
 16. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001;11:457-69.
 17. Lee JH, Song RY, Yi JW, Yu HW, Kwon H, Kim SJ, et al. Case-Control Study of Papillary Thyroid Carcinoma on Urinary and Dietary Iodine Status in South Korea. *World J Surg* 2018;42:1424-31.
 18. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001;11:501-10.
 19. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1446:44-65.
 20. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108:55-60.
 21. Wang F, Wang Y, Wang L, Wang X, Sun C, Xing M, et al. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol* 2014;35:11375-9.
 22. Organization WH. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations [Internet]2013 [cited 2020 10.14]. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/urinaryiodine/en/>.
 23. Choi J, Kim HS, Hong DJ, Lim H, Kim JH. Urinary iodine and sodium status of urban Korean subjects: a pilot study. *Clin Biochem* 2012;45:596-8.
 24. Husniza Hussain RS, Lim Kuang Kuay, Fuziah Md Zain and Muhammad Yazid Jalaludin. Urinary Iodine: Biomarker for Population Iodine Nutrition: Biochemical Testing - Clinical Correlation and Diagnosis; April 17th 2019.
 25. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R, Moretti S, Bruno R, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2840-3.

26. Leonardi GC, Candido S, Carbone M, Raiti F, Colaianni V, Garozzo S, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma and emerging targeted therapies (review). *Mol Med Rep* 2012;6:687-94.
27. Xing M, Tufano RP, Tufaro AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, et al. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2867-72.
28. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97:4559-70.
29. Kim HJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Min YK, et al. Iodine intake as a risk factor for BRAF mutations in papillary thyroid cancer patients from an iodine-replete area. *Eur J Nutr* 2018;57:809-15.
30. Vuong HG, Kondo T, Oishi N, Nakazawa T, Mochizuki K, Inoue T, et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. *Cancer Med* 2016;5:1883-9.

ABSTRACT

Correlation of BRAF mutation of papillary thyroid carcinoma and urine iodine status in Korean population

Hee Jun Kim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Yong Sang Lee)

BACKGROUND

Papillary thyroid carcinoma(PTC) is the most common type of thyroid cancer. Eighty-three percentage of PTC shows a BRAF mutation which appears commonly in Koreans. The purpose of this study is to determine the correlation between urinary iodine excretion and BRAF mutations in patients with PTC in Korea.

METHODS

From January 2013 to December 2018, 4685 patients with PTC who underwent BRAF test were operated at the Gangnam Severance Hospital. The Urinary Iodine(UI), Urinary Creatinine(UC), Iodine/Creatinine(I/Cr) ratio values were analyzed a day before surgery and 2 days after surgery.

RESULTS

Among total patients, 3,721 was BRAF positive and 964 BRAF negative. Mean age was 44.451 ± 11.470 and 3,136 women and 1,549 men. There were no significant results in gender, age, types of surgery and tumor size. However, there were significant results in multiplicity, capsular invasion, and thyroiditis, Lateral lymph node dissection.

CONCLUSIONS

This study showed no significant relationship between the BRAF mutation and urinary iodine excretion.

Key Words: thyroid cancer, braf mutation, urinary iodine excretion